

⑨日本国特許庁(JP)

⑩特許出願公開

## ⑫公開特許公報(A)

昭54-46811

⑪Int. Cl.<sup>2</sup>

識別記号

⑬日本分類

庁内整理番号

⑭公開 昭和54年(1979)4月13日

A 61 K 35/14

30 A 21

6617-4C

G 01 N 31/00

1 0 1

113 E 6

6514-2G

発明の数 1

G 01 N 33/16

6656-2G

審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑮血液中の白血球を除去する方法

⑯発明者 津田信明

⑰特 願 昭52-112228

富士市鮫島2番地の1 旭化成  
工業株式会社内

⑱出 願 昭52(1977)9月20日

⑲出 願 人 旭化成工業株式会社

⑳発明者 赤尾伝

大阪市北区堂島浜通1丁目25番  
地の1富士市鮫島2番地の1 旭化成  
工業株式会社内

㉑代理人 弁理士 清水猛

## 明 細 書

## 1 発明の名称

血液中の白血球を除去する方法

## 2 特許請求の範囲

1、孔径が3～10μ、孔の状態が膜の表から裏へほぼ直線的に貫通構成された1枚以上の多孔膜により、血液を透過することを特徴とする血液中の白血球を除去する方法。

2、多孔膜で透過した液体を繰り返し前記多孔膜または別の多孔膜で透過する特許請求の範囲外1項記載の血液中の白血球を除去する方法。

## 3 発明の詳細な説明

この発明は、血液中の白血球を簡単な装置で簡便に効果良く除去する方法に関するものである。

輸血に際しては、従来、抗原抗体反応が起こらないよう選定された血液を全量患者に投与する方法、いわゆる全血輸血がとられていたが、近年になり、有効成分以外の血液成分の投与からくる副作用、および供血不足からくる輸血用血液の有効利用という観点から、各血液成分を投与する方法、

いわゆる成分輸血が脚光をあび、しだいにその割合が増加してきている。

この成分輸血に用いられる血液製剤中、抗白血球抗体による発熱反応の防止および臓器移植の際等に有用なものとして、白血球の除去された血液がある。

現在、この血液製剤を得るために、赤血球凝集剤、遠心分離等を用いた分離法が知られているが、それぞれに問題点を有する。まず、赤血球凝集剤を用いた場合、他の薬品が混入するため、その副作用の心配がある。一例として、デキストラン混入による肝機能への障害がある。また、それらの混入物を洗浄しようとする、多大な時間と人手が必要となる。遠心分離を用いた場合、操作がむずかしく、白血球除去効果も悪く、最近開発された連続遠心分離装置も高価という点で問題がある。

そこで、本発明者らは、他の薬品を使用することなく安価な装置で、簡便に血液中の白血球を効果良く除去する方法について鋭意検討を重ねた結果、孔の状態が表裏でほぼ直線的に構成された孔

径3~10 $\mu$ の多孔膜の孔中を白血球が通過する際破壊する現象を見出し、この知見に基づいて本発明をなすに至つた。

すなわち、本発明は、孔径が3~10 $\mu$ 、孔の状態が膜の表から裏へほぼ直線的に貫通構成された1枚以上の多孔膜により、血液を通過する血液中の白血球除去方法である。

本発明において用いられる血液とは、血液を希釈液、たとえば、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、ブドウ糖を含む組織培養用緩衝塩類溶液などで2~20倍、好ましくは5~10倍に希釈された血液を言う。

オ1図は本発明による白血球除去方法の一例を示すもので、上部に血液の入口1と下部に出口2を取り付けた円筒形ないしは角形の密閉された容器3を、多孔膜4および支持板5により多段に分割したもので行なう方法である。この多孔膜は孔径が3~10 $\mu$ 、好ましくは5~8 $\mu$ の孔が多数、膜の表から裏へほぼ直線的に貫通しているものであり、たとえば、ポリカーボネートの薄膜に原子

炉から発生する荷電粒子を膜面と垂直方向から照射し、その飛跡をアルカリにより侵食したものがあげられる。支持板は、400メッシュ以下のステンレス、ナイロンスクリーンおよび多数の穴を有する1~2 $\mu$ のプラスチック板等があげられる。通過された血液の出口2には通過速度調節弁6がある。膜固定容器3の材質は、血液に対し無毒、無害なものであればよい。たとえば、ポリカーボネート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリメチルメタクリレート等があげられる。

血液中の有形成分である白血球、赤血球、血小板は、その粒径に差があり、機々の孔径の各種多孔膜により血液を通過した際、3~10 $\mu$ の孔が膜の表裏ではほぼ直線的にあいた多孔膜で、通過中の白血球濃度のみ減少した。この現象は、減少した白血球数の大部分が、膜の表面および孔中に残存していないことから、単なる血球の粒径の差による通過効果だけでなく、膜の直線的な孔を通過する際に、白血球が孔内の壁面との摩擦により破壊されたために起こつたものである。その際の白血

球減少量は、1枚の膜で添加白血球数の40%が減少し、この膜をオ1図のように多段にすることにより対数的に減少した。なお、通過速度は1~50 $\text{ml}/\text{min}$ 、好ましくは3~30 $\text{ml}/\text{min}$ であつた。

オ2図も本発明による白血球除去方法の一例である。オ1図は血液を次々と新しい膜に通過させる方法であるが、オ2図は1枚の膜に血液を循環させることにより、白血球を繰り返し通過させる方法である。

すなわち、血液注入口8および白血球除去血液排出口9を取り付けた血液貯留器7と、血液を輸送するポンプ10と、多孔膜3および支持板4を固定した容器11と、それらを連結するチューブ12より成る装置で行なう方法である。血液貯留器7の材質は、血液に対して無毒、無害なものであればよい。たとえば、ポリカーボネート、塩化ビニール等がある。ポンプ10は血球の破壊を起こさないものであれば使用できる。たとえば、血液ポンプ、ローラーポンプ、ペローズ型ポンプ等

である。チューブ12の材質は、血液に対して無毒、無害なものであればよい。たとえば、シリコン、塩化ビニール等が使用できる。

オ2図の装置を用い、オ1図と同様な通過速度で血液を循環させることにより、1枚の膜でもオ1図と同等の効果を得ることができる。

以上のように、本発明方法にしたがうと、非常に簡便な操作で、他の薬品を用いず、安価な装置で短時間にほとんど白血球の残存しない血液を得ることができ、従来法の欠点はすべて除かれる。さらに、得られた白血球除去血液中の赤血球は、顕微鏡下での変形および凝集現象は認められず、その他の成分にも何ら悪影響は認められない。

以上のことから、本発明方法は、従来法に比較して、簡単に効果良く血液中の白血球を除去できる。さらに、赤血球の硬度も上がり、輸血時の副作用を減少できる。

#### 実施例1

健康人の血液10 $\text{ml}$ にヘパリンを100単位採血時に加え、この血液に生理食塩水90 $\text{ml}$ を加える

ことにより希釈血液を作成する。

この希釈血液を用い、オ1図の方法で実施した。まず、装置内にヘパリンを10単位/㎖加えた生理食塩水を満たし、次に上記希釈血液の入った血液バックを入口1と接続した後、出口2をひらき、流速4 ㎖/分 で装置中に液がなくなるまで流速を行なった。この時の膜の孔径は5 μ、枚数は10枚、1枚当たりの膜面積は10 cm<sup>2</sup>であつた。その間に膜は目づまりすることなく、流速をすべて得ることができ、その流速中には、添加した量に対し赤血球は100%含まれており、白血球はほとんど認められなかつた。

なお、流速終了直後、膜上を生理食塩水で洗浄したが、洗浄液中には白血球はほとんど含まれず、さらに膜を染色した後、顕微鏡で観察したが、膜の表面および孔中にはほとんど白血球は認められなかつた。

#### 実施例2

実施例1の条件中、膜の孔径のみを8 μに変え、同様に希釈血液の流速を行なった結果、実施例1

と同等の結果を得た。

#### 実施例3

実施例1の血液量を20 ㎖、生理食塩水量を80 ㎖に変化させ作成した希釈血液を用い、孔径8 μの膜により、他の条件を実施例1と同様に流速を行なった結果、実施例1と同等の結果を得た。

#### 実施例4

実施例1と同様に作成した希釈血液を用い、オ2図の方法で実施した。

まず血液貯留器7以外の装置内に、ヘパリンを10単位/㎖加えた生理食塩水を満たし、次に希釈血液を血液圧入口8より貯留器7に入れ、ポンプ10を用い4 ㎖/分の流速で装置内を循環させる。この時の膜の孔径は5 μ、膜面積は10 cm<sup>2</sup>であつた。2時間後ポンプを停止し、装置内の血液を回収したところ、実施例1と同様に、その血液中には、赤血球が添加した量に対し100%含まれており、白血球はほとんど認められなかつた。

#### 実施例5

実施例4の条件中、血液量を20 ㎖、生理食塩

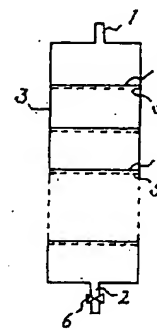
水量を80 ㎖に変化させ、実施例4と同様の方法で流速を行なった結果、2時間後の血液中の赤血球および白血球は、実施例4と同等の状態であつた。

#### 4 図面の簡単な説明

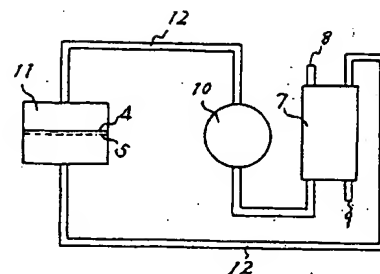
オ1図は複数の膜を用い白血球を除去する本発明方法の一例を示す説明図、オ2図は1枚の膜を用い血液を循環させることにより白血球を除去する本発明方法の一例を示す説明図である。

1……血液入口 2……流速出口 3……膜固定容器 4……多孔膜 5……支持板 6……流速調節弁 7……血液貯留器 8……血液圧入口 9……白血球除去血液排出口 10……ポンプ 11……膜固定容器 12……連結チューブ

オ1図



オ2図



代理人井理士 清水 猛